

Quels médicaments pour quels patients ?

Avec les modifications du mode de vie, 4 classes médicamenteuses (β -bloquants, antiagrégants, statines et inhibiteurs de l'enzyme de conversion) doivent être privilégiées dans la prévention des maladies cardiovasculaires. Leur utilisation combinée apporterait un bénéfice supérieur, mais chaque ordonnance doit être adaptée au cas particulier du patient.

Éric Durand, Zena Kadri, Nicolas Danchin *

En 15 ans, une multitude d'études cliniques, souvent de très grande qualité, ont été réalisées en prévention secondaire chez les sujets coronariens. Dans le même temps, on a vu s'estomper la distinction dichotomique entre prévention primaire et prévention secondaire, pour aller vers l'idée d'une prévention de la maladie athéroscléreuse représentant un continuum où les indications de prévention primaire chez les sujets à haut risque viendraient rejoindre celles de la prévention secondaire des malades ayant une maladie athéroscléreuse déclarée. À la suite de tous ces résultats, l'ordonnance du patient coronarien, et plus généralement de tout sujet à haut risque ou ayant une atteinte athéroscléreuse documentée, a considérablement changé. D'un cocktail un peu improvisé, très variable d'un patient à l'autre, la prescription est devenue beaucoup mieux systématisée, mais il reste incontestablement des nuances, en fonction de la situation clinique précise de chaque patient.

Schématiquement, l'objectif du traitement est triple :

1. assurer une prévention optimale, en empêchant ou en contrôlant l'évolution de la maladie athéroscléreuse et en réduisant le risque de complications ;

2. maîtriser les facteurs de risque associés éventuels, avec la même finalité de contrôle de l'évolution de la maladie ;
3. contrôler les symptômes et en particulier, chez le coronarien, l'angine de poitrine.

TRAITEMENTS DE PRÉVENTION DE LA MALADIE ATHÉROSCLÉREUSE : 4 GRANDES CATÉGORIES

Quatre catégories de médicaments sont particulièrement importantes (tableau 1), qui ont toutes montré qu'elles pouvaient diminuer d'environ 20 % chacune le risque d'événements cardiovasculaires graves.

Les antiagrégants plaquettaires

Au premier rang des antiagrégants figure l'aspirine. Les méta-analyses récentes ont montré son efficacité à long terme, quelle que soit la population de patients : coronariens (stables ou syndromes coronaires aigus), suites d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire, artériopathie périphérique.¹ La dose optimale est également devenue consensuelle : toutes les doses

* Service de cardiologie médicale, Hôpital européen Georges Pompidou, 75908 Paris Cedex 15. Courriel : nicolas.danchin@egp.aphp.fr

Grandes classes thérapeutiques utilisées en prévention de la maladie athéroscléreuse

CLASSES THÉRAPEUTIQUES	ÉTUDES	COMMENTAIRES
Antiagrégants plaquettaires	Méta-analyse BMJ 2002 CAPRIE	■ Association clopidogrel-aspirine obligatoire après pose d'endoprothèses ■ Association à long terme en cours d'évaluation
β-bloquants	Méta-analyse BMJ 1999 CAPRICORN	■ Indispensables après infarctus
Statines	4S ; CARE ; LIPID ; MIRACL ; LIPS ; HPS ; PROVE-IT ; CARDS ; ASCOT-LLA ; TNT	■ 4S, CARE, LIPID, HPS : patients stables ■ MIRACL et PROVE-IT : administration lors de syndromes coronaires aigus ■ LIPS : après angioplastie coronaire ■ CARDS : population diabétique à risque ■ ASCOT-LLA : population hypertendue à risque ■ TNT : coronariens stables ; comparaison de doses
IEC	CONSENSUS 2 Chinese Cardiac Study-1, GISSI-3, ISIS-4, SAVE, AIRE, TRACE, QUIET, HOPE, EUROPA, PEACE	■ CONSENSUS-2, CCS-1, GISSI-3, ISIS-4 : infarctus aigu, administration précoce, effet à court terme très favorable, sauf CONSENSUS-2 ■ SAVE, AIRE, TRACE : infarctus aigu avec insuffisance cardiaque ou dysfonction VG ; administration premiers jours ; effet très favorable à long terme ■ QUIET, HOPE, EUROPA, PEACE : maladie coronaire stable sans dysfonction VG, ou diabétiques à risque (HOPE) ; effet favorable à long terme de fortes doses d'IEC ; pas d'effet significatif des doses modérées (QUIET, PEACE)

Tableau 1 IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; VG : ventricule gauche.

sont efficaces en termes d'action antiagrégante, mais la tolérance digestive des faibles doses est meilleure, si bien qu'il est usuel de recommander une dose quotidienne allant de 75 mg à 325 mg. Alternative ou complément de l'aspirine, le clopidogrel a une place importante dans l'ordonnance des coronariens. L'étude CAPRIE,² qui avait montré une efficacité un peu plus marquée du clopidogrel par rapport à l'aspirine, n'a pas réellement emporté la conviction, à la fois parce que la réduction de risque était assez modeste (environ 9 %), mais surtout parce que les résultats étaient « tirés » avant tout par le groupe des patients ayant une artériopathie des membres inférieurs, alors qu'il n'y avait pas de supériorité par rapport à l'aspirine dans le groupe recruté dans les suites d'un infarctus. Malgré tout, en cas d'intolérance, l'aspirine peut toujours être remplacée par le clopidogrel.

Par ailleurs, l'association synergique de l'aspirine et du clopidogrel est largement utilisée dans certaines circonstances. Après pose d'un stent coronaire « classique », le traitement combiné est prescrit pendant 1 mois ; pendant cette période, nécessaire à l'incorporation du stent à l'intérieur de la paroi artérielle, il ne doit pas être interrompu, sous peine de provoquer une thrombose du stent, qui est souvent un accident dramatique, avec un risque élevé d'infarctus transmurale et de mort subite. Après pose d'un stent « actif », recouvert d'une substance antiproliférative (sirolimus ou paclitaxel), destinée à diminuer le risque de resténose, l'endothélialisation du stent est beaucoup plus lente et peut n'être complète qu'au bout de plusieurs mois. La durée du traitement combiné doit donc être plus longue, car le retard d'endothélialisation de l'endopro-

thèse peut être à l'origine de thromboses tardives. La durée optimale de l'association n'est pas très clairement établie. Néanmoins, les recommandations sont d'au minimum 2 mois pour les stents au sirolimus (cette durée correspond à la durée minimale recommandée dans les études randomisées ayant comparé ces stents aux stents classiques) et d'au minimum 6 mois pour les stents au paclitaxel.^{3,4} En pratique, pourtant, il semble souhaitable de prolonger le traitement combiné pendant environ 1 an, car il a été rapporté récemment des cas de thromboses tardives au-delà de 6 mois après l'implantation de stents actifs, après arrêt du traitement.

En dehors du cas de figure spécifique du suivi après implantation de stents actifs, 2 études récentes (CURE et CREDO) suggèrent un bénéfice du maintien au long cours de l'association chez les patients coronariens.^{5,6} L'étude CREDO⁶ a concerné une population de patients traités par angioplastie avec pose de stent classique. Elle a tenté de répondre à 2 questions : y a-t-il un bénéfice à donner une dose de charge de clopidogrel avant la réalisation de l'angioplastie ? La prolongation du traitement combiné pendant plus de 1 mois a-t-elle un impact favorable ? Globalement, l'étude montre un bénéfice chez les patients qui ont été prétraités avant l'angioplastie et qui ont aussi reçu un traitement prolongé. Malheureusement, comme pour tout essai tentant de répondre simultanément à 2 questions, il est impossible de faire la part entre le bénéfice lié au prétraitement et celui éventuellement imputable à la prolongation du traitement.

L'étude CURE⁵ s'est penchée sur l'intérêt de l'adjonction de clopidogrel à l'aspirine, avec utilisation d'une dose

de charge initiale, au cours des syndromes coronaires aigus. Les résultats montrent le bénéfice du traitement combiné poursuivi pendant 3 à 12 mois. Toutefois, contrairement aux habitudes françaises, les patients ont été pris en charge prioritairement de façon conservatrice, et non par une stratégie de coronarographie précoce, si bien que les résultats sont difficilement transposables directement aux populations de patients que nous sommes amenés à prendre en charge.

Enfin, il faut citer les résultats de l'étude MATCH,⁷ qui a montré un surcroît d'accidents hémorragiques sans véritable amélioration d'efficacité lorsqu'on adjoignait de l'aspirine à un traitement par clopidogrel après un accident neurologique ischémique.

Dans certaines situations particulières, dont la plus commune est la fibrillation atriale, les antiagrégants peuvent être remplacés par les anticoagulants oraux ou même y être associés. Chez ces malades, l'INR (*international normalised ratio*) cible est généralement compris entre 2 et 3.

Les statines

Les statines ont maintenant démontré leur intérêt dans de nombreuses études menées chez des patients coronariens.⁸⁻¹⁴ Elles diminuent la mortalité globale, la mortalité cardiovasculaire, mais aussi le risque d'infarctus ou d'accident vasculaire cérébral. Leur bénéfice est constaté dans pratiquement tous les sous-groupes de patients, quel que soit le niveau initial de cholestérol lié aux protéines de basse densité (LDL-cholestérol). Quatre statines ont maintenant fait la preuve de leur efficacité chez les patients coronariens : la simvastatine (40 mg) avec les études 4S (historiquement les premières)⁸ et HPS,¹³ la pravastatine (40 mg) (CARE, LIPID, PROSPER);⁹⁻¹¹ la fluvastatine (80 mg) chez les patients traités par angioplastie (LIPS);¹² et l'atorvastatine administrée à la dose de 80 mg chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu (MIRACL, PROVE-IT).^{14,15}

En plus de leur intérêt chez les patients coronariens, les statines ont aussi montré un effet bénéfique dans d'autres

CE QUI EST NOUVEAU

- ➔ Avec l'utilisation des stents « actifs », dont l'endothélialisation est retardée par rapport aux stents « classiques », le traitement antiagrégant combiné, associant aspirine et clopidogrel, doit être impérativement maintenu pendant plusieurs mois pour éviter des thromboses tardives responsables d'infarctus particulièrement graves.
- ➔ La réduction des événements cardiovasculaires sous traitement par statines est directement proportionnelle à la baisse du LDL-cholestérol. Actuellement, il n'est cependant pas formellement démontré qu'il en soit de même pour la réduction de la mortalité globale. En revanche, un traitement par statine intense au décours immédiat d'un accident coronaire aigu est bénéfique.
- ➔ Le débat sur l'opportunité de traiter tous les patients coronariens avec un IEC s'est enrichi avec la publication des études EUROPA et PEACE. Dans cette dernière, où l'IEC était administré à dose modérée, la réduction des événements graves était de faible amplitude et n'atteignait pas le seuil de significativité statistique. L'effet de prévention secondaire chez les patients sans dysfonction ventriculaire gauche n'est donc obtenu qu'aux fortes doses telles que celles utilisées dans les essais HOPE et EUROPA.

populations à haut risque : hypertendus (ASCOT-LLA),¹⁶ ou diabétiques (CARDS)¹⁷ notamment. De même, chez des hommes hypercholestérolémiques à haut risque, l'étude WOSCOPS¹⁸ a constaté une réduction de mortalité et de l'ensemble des événements cardiovasculaires graves. Dans ces populations, le traitement par statine entraîne aussi une réduction importante de la survenue de ces événements.

La question posée à l'heure actuelle n'est plus tant celle de l'utilité du traitement par statine que celle de son intensité. Dans l'essai PROVE-IT,¹⁵ mené chez une population

Recommandations des sociétés savantes et des instances réglementaires

Les recommandations de la Société européenne de cardiologie sur la prise en charge de l'angor stable sont en cours de révision, la version actuelle remontant à 1997. (www.escardio.org/knowledge/guidelines/Management_Stable_Angina_Pectoris.htm)

Une mise à jour des recommandations américaines sur la maladie coronaire stable (ACC/AHA) a

été publiée en 2002 (www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf) et reprise fin 2004 conjointement avec un groupe d'experts de l'*American College of Physicians* (Ann Intern Med 2004;141:562-7).

On peut se référer également aux recommandations de la Société européenne de cardiologie sur la prévention des maladies cardiovasculaires (www.escardio.org/

knowledge/guidelines/CVD_Prevention_in_Clinical_Practice.htm) et au consensus d'experts sur les antiagrégants (Eur Heart J 2004;25:166-81).

En France, les recommandations de l'Afssaps sur la prise en charge des dyslipidémies viennent d'être publiées (www.afssaps.sante.fr)

Recommandations de l'Afssaps sur la prise en charge des dyslipidémies : objectifs de LDL-cholestérol

	CIBLE DE LDL-CHOLESTÉROL
■ Maladie cardiovasculaire avérée	< 1,00 g/L
■ Diabétique de type 2 à haut risque	
■ Haut risque de survenue d'un événement coronaire grave ($\geq 20\%$ à 10 ans)	
3 facteurs de risque ou plus	< 1,30 g/L
2 facteurs de risque	< 1,60 g/L
1 seul facteur de risque	< 1,90 g/L
Aucun facteur de risque	< 2,20 g/L

Tableau 2 Le calcul des facteurs de risque intègre l'âge (≥ 50 ans pour les hommes, et ≥ 60 ans pour les femmes). LDL-cholestérol : cholestérol lié aux protéines de basse densité.

de patients ayant eu un syndrome coronaire aigu, l'atorvastatine à forte dose a réduit la fréquence des événements cliniques graves de manière significative par rapport au traitement de référence par pravastatine à dose modérée. Plus récemment encore, dans une population de patients coronariens stables, l'atorvastatine à forte dose a été plus efficace qu'à faible dose pour diminuer la fréquence des événements cardiovasculaires, mais sans qu'il y ait de différence en termes de mortalité globale à 5 ans (étude TNT).¹⁹ Au bout du compte, chez les patients athéroscléreux connus, ou dans les populations à risque cardiovasculaire très élevé, le traitement par statine doit être suffisamment intense et l'Afssaps a récemment modifié ses recommandations pour préconiser de faire baisser le niveau de LDL-cholestérol en dessous de 1,00 g/L (tableau 2).

Les β -bloquants

Les β -bloquants ont montré une efficacité protectrice indiscutable (méta-analyse de 1999) lorsqu'ils sont administrés au long cours après un infarctus du myocarde.²⁰ Ils réduisent la mortalité de toute cause, la mortalité cardiovasculaire et diminuent le risque de mort subite. Leur intérêt dans ce contexte, y compris (et sans doute a fortiori) lorsqu'il existe une dysfonction ventriculaire gauche marquée (étude CAPRICORN), n'est plus discuté.²¹ La dose optimale, en revanche, n'est pas clairement établie et, en cas de mauvaise fonction ventriculaire gauche, il est nécessaire de commencer par des doses faibles, avant d'augmenter progressivement, pour ne pas risquer de provoquer une décompensation cardiaque brutale.

En l'absence d'antécédent d'infarctus, cependant, il n'y a pas de grande étude ayant montré l'intérêt du traitement β -bloquant, ni chez les coronariens stables, ni dans d'autres populations à haut risque. On ne peut donc pas considérer ce traitement comme formellement indispensable

dans ce cas, et les décisions doivent être prises individuellement en fonction du contexte (présence d'un angor, d'une hypertension artérielle...).

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ont d'abord été développés en tant que médicaments antihypertenseurs. Rapidement, leur effet bénéfique a été constaté dans l'insuffisance cardiaque, dont ils sont dorénavant considérés comme le traitement de référence.

Dans le cadre de la prévention de la maladie athéroscléreuse et de ses complications, ils ont été testés initialement dans le post-infarctus avec dysfonction ventriculaire gauche marquée, que celle-ci soit symptomatique ou non ; dans cette population, tous les essais ont montré que les IEC réduisaient la mortalité.²² Leur prescription est alors impérative.

Quand la fonction ventriculaire gauche est conservée, les données sont plus contrastées : 3 grandes études ont évalué leur impact chez des coronariens sans dysfonction ventriculaire gauche ni signe d'insuffisance cardiaque.²³⁻²⁵ Les études HOPE²³ et EUROPA²⁴ ont permis de constater un effet très bénéfique, avec une diminution de la mortalité globale, de la mortalité cardiovasculaire et une réduction du risque d'infarctus du myocarde. En revanche, l'étude PEACE²⁵ n'a montré qu'une baisse non significative (de 4 %) du risque d'événements cardiovasculaires. La différence vient très probablement de la dose utilisée dans les essais ; pour obtenir l'effet de prévention secondaire de l'athérosclérose, il semble en effet nécessaire d'atteindre de fortes doses (10 mg pour le ramipril,

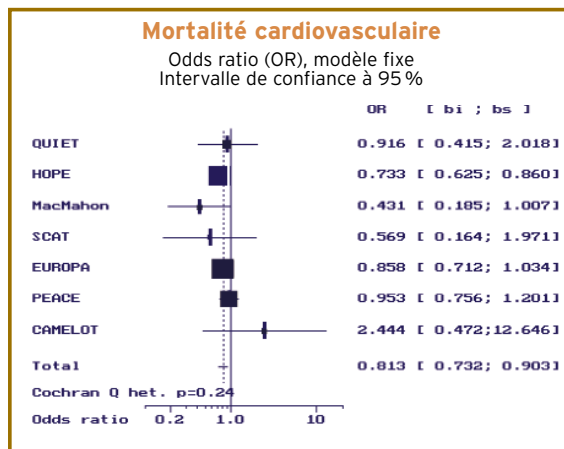


Figure Méta-analyse des essais évaluant les IEC chez des coronariens sans dysfonction ventriculaire gauche. La mortalité cardiovasculaire est réduite de 19 %. IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

L'avenir : la pilule multiple ?

Quatre grandes classes thérapeutiques sont considérées comme nécessaires en prévention secondaire cardiovasculaire ; en outre, le contrôle des facteurs de risque par des traitements spécifiques permet aussi une réduction de la morbidité et de la mortalité. L'ordonnance de prévention devient donc longue et c'est la raison pour laquelle le concept de pilule multiple (*poly-pill*) a été proposé.

Dans sa version initiale, proposée par Wald et Law,¹ il s'agirait d'une pilule destinée à être utilisée à très large échelle aussi bien dans les populations à risque cardiovasculaire modéré à élevé, que dans des populations ayant une maladie coronaire connue. Cette pilule comprendrait différentes composantes médicamenteuses à dose faible ou modérée : aspirine (75 mg), statine (p. ex. atorvastatine 10 mg, ou simvastatine 40 mg), 3 antihypertenseurs (diurétique thiazidique, β -bloquant, et inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine), auxquelles serait adjoint de l'acide folique destiné à diminuer le niveau de l'homocystéine sérique. Les auteurs ont fait le calcul qu'une telle pilule diminuerait le risque d'accident coronaire de 88 %, et celui d'accident vasculaire cérébral de 80 %. Le « prix à payer » serait un risque d'événement indésirable

imputable au traitement chez 8 à 15 % des sujets traités. Ils suggèrent qu'un tel médicament devrait être proposé à tous les patients coronariens, mais également aux sujets a priori indemnes d'atteinte coronaire âgés de plus de 55 ans : 96 % des accidents coronariens surviennent en effet au-delà de cette limite d'âge et la pilule multiple préviendrait la grande majorité de ces décès prématurés.

Le concept est évidemment séduisant, et sa validité est confortée par les études faites dans des populations à risque telles que les populations de patients ayant eu un infarctus du myocarde. Chez ces derniers, nous avons montré que l'association d'aspirine, de β -bloquants et de statines prescrits à la sortie de l'hôpital avait un impact sur la mortalité à 1 an nettement supérieur à celui observé avec chacune des classes médicamenteuses prise isolément.²

Pourtant, la mise au point d'une pilule multiple se heurte à différents obstacles, à la fois théoriques et pratiques. Comment faire le choix exact de ses différentes composantes et surtout comment en choisir et, le cas échéant, en adapter les doses ? Comment, concrètement, incorporer au sein d'une même pilule des composés médicamenteux aux propriétés physico-chimiques

pas toujours compatibles ? Comment obtenir une pilule dont le volume ne soit pas tel qu'elle devienne tout simplement impossible à avaler ? À ces différentes difficultés, conceptuelles ou très pratiques, s'ajoute le problème réglementaire : comment peuvent faire les agences telles que l'Afssaps pour donner leur feu vert à la mise sur le marché de ces nouveaux médicaments en sachant que leurs différents constituants n'ont jamais été étudiés ensemble lors d'études de morbi-mortalité ?

Bien du chemin reste donc à parcourir. Mais, d'ores et déjà, les compagnies pharmaceutiques évaluent des associations 2 à 2 (statine + aspirine ; statine + antihypertenseur...) qui constituent indéniablement un premier pas dans la direction de la véritable pilule multiple.

Nicolas Danchin

Hôpital européen Georges Pompidou,
75908 Paris Cedex 15.
Courriel : nicolas.danchin@egp.aphp.fr

1. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419-24.
2. Danchin N, Cambou JP, Guéret P, et al. Impact of combined secondary prevention therapy after myocardial infarction: data from a French nationwide registry. *Am Heart J* 2005, in press.

dans HOPE, et 8 mg pour le perindopril, dans EUROPA), alors que des doses plus faibles sont sans doute suffisantes pour contrebalancer l'activation majeure du système rénine-angiotensine en cas d'insuffisance cardiaque. Quoi qu'il en soit, la méta-analyse des études ayant testé les IEC chez les coronariens sans dysfonction ventriculaire gauche retrouve un bénéfice certain, en termes de mortalité et d'événements cardiovasculaires graves (v. figure).

En résumé, les IEC doivent maintenant faire partie de l'ordonnance du patient coronarien, à dose « standard » en cas de dysfonction ventriculaire gauche, et à forte dose, lorsque la fonction ventriculaire gauche n'est que peu ou pas altérée.

CONTRÔLE DES FACTEURS DE RISQUE

Le contrôle des facteurs de risque est bien entendu indispensable, chez les coronariens avérés comme chez les sujets à haut risque cardiovasculaire.

Le contrôle des lipides passe par des mesures hygiéno-diététiques et, lorsque celles-ci ne sont pas suffisantes, par le traitement hypolipémiant. Sur le plan biologique, il est nécessaire de surveiller l'évolution du LDL-cholestérol pour passer en dessous d'un niveau cible, variable selon le degré de risque individuel.

L'hypertension artérielle nécessite également une prise en charge efficace. Si les grandes classes thérapeutiques offrent une protection globalement équivalente,²⁶ il y a souvent intérêt à choisir les médicaments antihypertenseurs en fonction du contexte individuel du patient. Ainsi, en cas de maladie coronaire déclarée, les traitements ayant démontré une efficacité sur la morbi-mortalité (IEC et β -bloquants) sont privilégiés. De même, en cas de symptomatologie angineuse associée, les β -bloquants et les antagonistes calciques ont un intérêt tout particulier : ils permettent à la fois de contrôler la pression artérielle et d'agir comme antiangineux. Chez les diabétiques, notamment quand une insuffisance rénale est présente, les IEC

POUR LA PRATIQUE

- ➔ Le but de la prévention médicamenteuse de l'athérosclérose est d'en contrer l'apparition, d'en retarder l'évolution et d'en éviter les complications.
- ➔ Quatre grandes classes thérapeutiques ont montré, dans des essais contrôlés, un effet bénéfique sur les événements cliniques les plus graves (mortalité, mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) :
 - les antiagrégants, au premier rang desquels figure l'aspirine, administrée à faible dose ;
 - les β -bloquants, dont l'administration au long cours après un infarctus réduit le risque de décès et de mort subite ;
 - les statines, qui sont efficaces quel que soit le niveau initial du LDL-cholestérol ;
 - les IEC, indispensables après infarctus avec dysfonction ventriculaire gauche, bénéfiques également chez les patients coronariens sans dysfonction ventriculaire gauche lorsqu'ils sont administrés à forte dose.
- ➔ En dehors de ces traitements essentiels, il convient de contrôler de façon optimale les grands facteurs de risque.
- ➔ Au-delà de la prévention secondaire médicamenteuse, des modifications du mode de vie (régime alimentaire, activité physique, arrêt du tabac) sont impératives.

et les sartans sont tout spécialement indiqués. Il faut par ailleurs rappeler que, si l'objectif tensionnel est de 140/90 mmHg dans la population générale, la cible est plus stricte encore chez les patients diabétiques : 130/80 mmHg. Enfin, le débat récemment lancé sur un potentiel risque d'infarctus chez les patients traités par les inhibiteurs de l'angiotensine n'est pas étayé par les données de l'ensemble des études randomisées, et les sartans peuvent constituer une bonne option lorsque le traitement par IEC n'est pas supporté chez les coronariens ayant une dysfonction ventriculaire gauche.

La prise en charge métabolique du diabète est également impérative, car elle permet de réduire à la fois les complications micro- et macrovasculaires.^{27,28} Elle doit être adaptée à chaque cas individuel, en privilégiant sans doute les biguanides, lorsqu'il n'existe pas de contre-indication à leur utilisation, l'étude britannique UKPDS ayant montré leur effet protecteur sur le risque d'infarctus du myocarde.²⁹

Enfin, la prise en charge du tabagisme est évidemment indispensable, et il ne faut pas hésiter à employer, pour

parvenir au sevrage, les substituts nicotiniques ou les médicaments spécifiques tels que le bupropion.

CONTRÔLE DES SYMPTÔMES

Chez les coronariens, il s'agit principalement du contrôle de l'angine de poitrine. Parmi les médicaments antiangineux, les β -bloquants sont privilégiés en raison de leur efficacité en prévention secondaire après infarctus. S'ils ne suffisent pas, ou s'ils sont mal tolérés, les autres classes d'antiangineux peuvent être utilisées ; les dérivés nitrés sont efficaces sur les symptômes, mais ils exposent à un phénomène d'accoutumance ; parmi les apparentés aux nitrés, le nicorandil a, en plus de son action « nitrés-like », un effet agoniste sur les canaux potassiques, qui facilite le préconditionnement myocardique, mécanisme de « résistance » aux épisodes d'ischémie myocardique. Le nicorandil (à la dose cible de 2×20 mg) a été évalué dans l'étude IONA,³⁰ qui a montré, par rapport au placebo, une réduction significative des événements coronaires à 18 mois, suggérant un effet de prévention secondaire, en plus de l'efficacité antiangineuse. Enfin, les autres classes de médicaments antiangineux peuvent être utilisées à la demande et selon chaque cas individuel : comme on l'a vu, les antagonistes calciques peuvent être particulièrement utiles en cas d'hypertension artérielle associée.

CONCLUSION

Au total, 4 grandes classes thérapeutiques ont montré, dans des essais contrôlés méthodologiquement bien construits, qu'elles avaient un impact majeur sur la survenue d'événements cardiovasculaires graves, que ce soit chez les coronariens ou dans des populations à haut risque cardiovasculaire. Ces 4 classes : β -bloquants, antiagrégants, statines, et inhibiteurs de l'enzyme de conversion, doivent donc être privilégiées dès lors qu'il convient de prescrire des médicaments au titre de la prévention des maladies cardiovasculaires. Leur utilisation combinée semble apporter un bénéfice supérieur à celui constaté avec chacune des classes prise isolément. Par ailleurs, l'ordonnance est adaptée à chaque patient en fonction des circonstances cliniques spécifiques. Enfin, il ne faut pas perdre de vue que les médicaments ne constituent qu'une des facettes de la prévention et que des adaptations du mode de vie sont également indispensables, en particulier, le régime méditerranéen et la pratique d'une activité physique régulière. ■

SUMMARY Choosing the right medication for the right patient

Over the past 15 years, the efficacy of several classes of medications on the prevention and treatment of atherosclerosis has been documented. The objectives of medical therapy are triple: to avoid or control the evolution of the atherosclerotic process, control associated risk factors, and, whenever appropriate, to control symptoms. Four classes of medications have documented a major clinical benefit by decreasing mortality and severe adverse cardiovascular events: antiplatelet agents, beta-blockers, statins and ACE inhibitors. These medications should therefore constitute first line therapy. Beside the use of medications, life style changes (Mediterranean diet, physical exercise, smoking cessation) are also necessary.

Rev Prat 2005 ; 55 : 1805-11

RÉSUMÉ Quels médicaments pour quels patients ?

Au cours des 15 dernières années, des progrès considérables ont été accomplis dans le domaine de la prévention médicamenteuse de la maladie athéroscléreuse. Les objectifs du traitement médical sont triples : empêcher ou contrôler l'évolution de la maladie athéroscléreuse, contrôler les facteurs de risque, le cas échéant, contrôler les symptômes. Quatre classes thérapeutiques ont démontré un effet bénéfique en réduisant les événements cliniques graves et la mortalité : les antiagrégants, les β -bloquants, les statines, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ces 4 classes doivent donc être privilégiées. Enfin, le traitement médicamenteux ne dispense pas de prendre les mesures nécessaires en termes de modification du mode de vie, régime méditerranéen, activité physique et arrêt du tabac.

RÉFÉRENCES

- Antithrombotic Trialists' Collaboration.** Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- CAPRIE steering committee.** A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa EJ, et al. for the RAVEL study Group.** A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:773-80.
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al.** One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent. The TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004;109:1942-7.
- The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events trial investigators.** Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
- Steinbuhl SR, Berger PB, Mann JT III, et al. for the CREDO investigators.** Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
- Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. on behalf of the MATCH investigators.** Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.** Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, et al.** The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol And Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
- The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study group.** Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. on behalf of the PROSPER study group.** Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
- Serruys PWJ, de Feyter P, Macaya C, et al.** Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:3215-22.
- Heart Protection Study collaborative group.** MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al.** Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 investigators.** Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. for the ASCOT investigators.** Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
- Colhoun HM, Betteridge D, Durrington PN, et al.** Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;364:685-96.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group.** Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. for the Treating to New Targets (TNT) investigators.** Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J.** Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7.
- The CAPRICORN investigators.** Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
- Rodrigues EJ, Eisenberg MJ, Pilote L.** Effects of early and late administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality after myocardial infarction. *Am J Med* 2003;115:473-9.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators.** Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- The European trial on reduction of cardiac event with perindopril in stable coronary artery disease investigators.** Efficacy of perindopril on reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
- The PEACE trial investigators.** Angiotensin-converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-68.
- The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative research group.** Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium antagonist vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group.** Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes mellitus (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- de Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O.** Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group.** Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
- The IONA study group.** Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269-75.

Nicolas Danchin déclare avoir fait partie de comités scientifiques pour des études ou avoir été orateur lors de manifestations organisées par les Laboratoires Astra-Zeneca, BMS, GSK, Merck-Lipha, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier.